

**BIENENGIFTSPEZIFISCHES HYPERIMMUNGLOBULIN
IN DER PROPHYLAXE VON NEBENWIRKUNGEN DER
HYPOSENSIBILISIERUNGSBEHANDLUNG
MIT BIENENGIFTEXTRAKTEN**

Monika Keller

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco

BIENENGIFTSPEZIFISCHES HYPERIMMUNGLOBULIN

IN DER PROPHYLAXE VON NEBENWIRKUNGEN DER

HYPOSENSIBILISIERUNGSBEHANDLUNG

MIT BIENENGIFTEXTRAKTEN

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Monika Keller

aus

München

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.Dr.phil.J.Ring

.....

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr.med.B.Przybilla.....

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.1987.....

INHALTSÜBERSICHT

	<u>Seite</u>
1.0. EINLEITUNG	1
1. Geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Allergologie	1
2. Das Immunglobulin E als Vermittler der Überempfindlichkeit vom Soforttyp	2
3. Biochemie und Funktion der durch Allergeninduktion freigesetzten Mediatorsubstanzen	5
4. Regulationsmechanismen im Ablauf der allergischen Reaktion	9
5. Bienengift: Wirkung und Zusammensetzung	11
6. Spezifische Hyposensibilisierung als Behandlungsmethode der IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen	16
7. Beeinflussung der Nebenwirkungen der Hyposensibilisierungsbehandlung durch passive Immunisierung	21

	<u>Seite</u>
2.0. MATERIAL UND METHODIK	24
1. Patientenauswahl	24
2. Diagnostik der Bienengiftallergie und Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung	26
3. Planung der Studie	31
a. Durchführung der Hyposensibilisierung	31
b. Passive Immunisierungs-Vorbehandlung	34
c. Extrakte und Immunglobuline	34
d. Verlaufskontrolle	38
e. Statistische Auswertung	39
3.0. ERGEBNISSE	41
1. Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen während der Schnellhyposensibilisierung	41
2. Ergebnisse der Stichprovokationstestung	46
3. Serologische Parameter	48
4. Verträglichkeit der Immunglobulinapplikation	56

4.0.	DISKUSSION	57
1.	Zum Ziel der Untersuchung	57
2.	Zum Ergebnis der passiven Immunisierung mit Imker-Hyperimmunglobulin bzw. Standardimmunglobulin	58
3.	Zum Vergleich der Ergebnisse mit frühe- ren Untersuchungen	58
4.	Zu Hypothesen über die Wirkungsmechanis- men bei der passiven Immunisierung	64
5.0.	ZUSAMMENFASSUNG	66
6.0.	LITERATURVERZEICHNIS	69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0049

EINLEITUNG

Seit Jahrhunderten sind Erkrankungen bekannt, die nach dem heutigen Erkenntnisstand allergischen Krankheitsbildern entsprechen (90).

Das Wort "Allergie" erschien erstmals 1906 in der Münchner Medizinischen Wochenschrift: der Wiener Pädiater Clemens von Pirquet benannte hiermit einen Zustand spezifisch veränderter Reaktionsfähigkeit des Organismus zum Zwecke der Unterscheidung zwischen nutzbringender und schädlicher Immunität (90).

Seit dieser Zeit wurde der Begriff "Allergie" wiederholt mit sehr unterschiedlicher Bedeutung belegt.

Heute gilt als eine allgemein akzeptierte Definition: Allergie ist der Zustand einer veränderten Immunitätslage im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeit (84).

M. Werner sieht vier Phasen in der Entwicklung der Allergologie. Nachdem in einer ersten Phase grundlegender experimenteller und klinischer Beobachtungen (Richet und Portier, Otto, Arthus) Phänomene des anaphylaktischen Schocks und der lokalen Anaphylaxie erörtert wurden, beschäftigte man sich in einer zwei-

ten Phase mit dem sogenannten "Schockfragment" (Hansen) als klinischem Korrelat der allergischen Reaktion; eine dritte Phase ist gekennzeichnet durch die Umsetzung morphologischer und funktioneller Erkenntnisse zur Pathologie (Letterer) in diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen.

Mit der Entdeckung des Immunglobulin E als wesentlichen Vermittler der Überempfindlichkeit vom Soforttyp (1966 durch Ishizaka und Mitarbeiter (44), 1967 durch Johansson und Mitarbeiter (50)) ist die zunächst letzte Phase der Allergieforschung angebrochen: Immunglobulin E ist als Träger der Überempfindlichkeit vom Soforttyp für Krankheitsbilder wie den anaphylaktischen Schock, die Insektengiftallergie, das Asthma bronchiale, die Urtikaria, die Nahrungsmittelallergie und andere im wesentlichen verantwortlich zu machen (10, 7).

Gemäß der Einteilung der allergischen Erkrankungen nach sechs Reaktionstypen (siehe Tab. 1, erweitert nach Coombs und Gell (13)) gehören die obengenannten Krankheitsbilder, vor allem die hier besonders zu erörternde Hymenoptereingiftallergie zum Typ I.

Tab. 1: Einteilung allergischer Erkrankungen nach
6 Reaktionstypen (erweitert nach Coombs
und Gell (13, 84))

Typ	Pathogenese	Klinische Beispiele
I	Ig E	Anaphylaxie Allergische Rhinitis Allerg. Asthma bronchiale Allergische Konjunktivitis Urtikaria Nahrungsmittelallergie (Atopisches Ekzem?)
II	Zytotoxisch	Hämolytische Anämie Agranulozytose Thrombozytopenische Purpura
III	Immunkomplexe	Serumkrankheit Immunkomplex-Anaphylaxie Vaskulitis Alveolitis Nephritis Arthritis
IV	Zellulär	Kontaktekzem Arzneimittlexantheme (Pigmentäre Purpura) (Id-Reaktionen)
V	Granulomatöse Reaktion	Injektionsgranulome
VI	"Stimulierende"(neutrali- sierende) Überempfindlich- keit	Autoimmunthyroiditis Myasthenia gravis Reverse Anaphylaxie

Das pathophysiologische Prinzip besteht in diesem Fall in der Freisetzung proinflammatorischer und vasoaktiver Mediatorsubstanzen durch allergeninduzierte Brückenbildung zwischen zwei IgG-Molekülen auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Leukozyten, wobei diese Reaktion komplementunabhängig abläuft (18) (siehe Abb. 1).

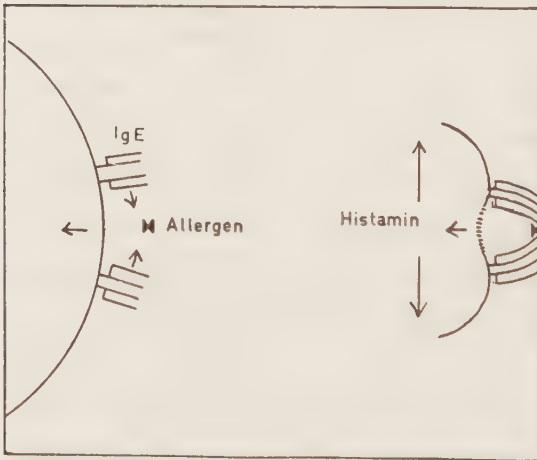


Abb. 1: Schematische Darstellung der IgE-Allergen-Brückenbildung auf der Mastzelloberfläche (18, 84)

Das IgE ist ein Immunglobulin vom Molekulargewicht 190 000, das sich mit seinem Fc-Ende an die Zelloberfläche bindet (6, 45, 50), wobei eine menschliche Mastzelle circa 10^4 bis 10^5 solcher IgE-Rezeptoren besitzt (53).

Das zellgebundene IgE steht im Gleichgewicht mit dem frei zirkulierenden. Nach erfolgter Brückenbildung kommt es zu einer kalzium- und energieabhängigen Enzymaktivierung, die durch geeignete Antagonisten und Stoffwechselgifte gehemmt werden kann (3, 42, 52).

Bei der anschließenden Kontraktion der Mikrotubuli werden gespeicherte Substanzen, wie etwa Histamin, sezerniert und andere Mediatoren neu synthetisiert, wie der Plättchen aktivierende Faktor (Paf-acether), Leukotriene und Prostaglandine. Die Freisetzung der Mediatoren unterliegt der Steuerung durch das System der zyklischen Nukleotide zyklisches Adenosin-3',5'-Monophosphat (c-AMP) und Guanosin-3',5'-Monophosphat (c-GMP), die als second messenger fungieren (42, 81), wobei Einflüsse, die die c-AMP-Konzentration erhöhen (beta-adrenerge Substanzen, PGE) hemmend, solche die sie erniedrigen (alpha-adrenerge und cholinerge Substanzen) steigernd auf die Ausschüttung wirken (52, 76, 91).

Unter den Mediatorsubstanzen ist an erster Stelle das Histamin zu nennen, das wohl auch am gründlichsten untersucht wurde. Nach der Injektion von Histamin in die Haut kommt es zu der bekannten dreifachen Reaktion nach Lewis (84): Rötung von circa 3 mm Durchmesser entsprechend einer lokalen Gefäßdilata-tion, Reflexerythem von circa 1 cm Durchmesser als Ausdruck eines Axonreflexes und einer Quaddelbildung aufgrund der Permeabilitätssteigerung des Endothels.

Histamin wird in Mastzellen und basophilen Granulozyten synthetisiert und gespeichert (21, 76, 98). Neben Histamin setzen Mastzellen noch folgende präformierte Substanzen frei: eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A), neutrophil chemotactic factor (NCF), basophil kallikrein of anaphylaxis (BK-A), Proteoglykane und Chymase; zudem erfolgt die Sekretion neu gebildeter Stoffe wie Leukotriene (slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)), eosinophil chemotactic factor (ECF), Prostaglandine und Plättchen aktivierender Faktor (Paf-acether).

Bei den Prostaglandinen, ungesättigten C-20-Fettsäuren, die aus der Vorstufe Arachidonsäure über eine

Cyclooxygenase und die Zwischenstufe instabiler Endoperoxide gebildet werden (54), unterscheidet man im wesentlichen vier Gruppen: PGE mit vasodilatatorischer, PGF mit vasokonstriktorischer Wirkung, PGI, das die Thrombozytenaggregation hemmt, und Thromboxan, das die Aggregation fördert. Prostaglandine werden in Thrombozyten und Monozyten synthetisiert; in den Mastzellen wird hauptsächlich PGD₂ und PGE₂ gebildet (42).

Die Leukotriene, die seit 1979 in ihrer chemischen Struktur bekannt sind, stammen ebenfalls von der Arachidonsäure ab (67). Sie entsprechen in ihrer Wirkung der slow reacting substance mit Bronchokonstriktion und Permeabilitätssteigerung, die mehrere Stunden anhält und möglicherweise beim Status asthmaticus und den verzögerten allergischen Reaktionen beteiligt ist (20).

Das Leukotrien B entspricht vermutlich dem bereits früher beschriebenen ECF (14).

Der Plättchen aktivierende Faktor, ein Phospholipid, bewirkt eine Aggregation und Degranulation der Throm-

bozyten (40) sowie chemotaktische Effekte und wird aus Mastzellen und basophilen Granulozyten freigesetzt.

Neben den Mediatoren aus Mastzellen und basophilen Granulozyten spielen auch die neutrophilen Granulozyten, das Kallikrein-Kinin-System und das Serotonin im Ablauf der allergischen Reaktion eine Rolle.

Die neutrophilen Granulozyten werden durch den neutrophil chemotactic factor angelockt (97) und erhöhen mittels kationischer Proteine die Kapillarpermeabilität (58), steigern durch Interaktion und über das Komplementsystem die Mediatorfreisetzung und bewirken durch lysosomale Enzyme eine lokale Gewebszerstörung.

Bei der Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems werden vasoaktive Substanzen, wie z.B. Bradykinin, gebildet, deren Bedeutung im allergischen Geschehen noch nicht geklärt ist (25), deren Beteiligung in der Endphase verschiedener allergischer Reaktionen aber aufgrund der engen Beziehungen zum Komplement- und Gerinnungs-System sehr wahrscheinlich ist.

Serotonin, ein biogenes Amin, das bei vermehrter Freisetzung zum klinischen Bild der anfallsweisen Hautrötung (Flush) führt - einem unter vielen Symptomen bei anaphylaktischen Reaktionen (82) - wird durch verschiedene Induktoren vermehrt freigesetzt: Thrombin, Kollagen, Immunkomplexe, aber auch Pharmaka, wie etwa Röntgenkontrastmittel.

Die beschriebenen Reaktionen beeinflussen sich gegenseitig auf unterschiedlichste Weise (18, 40, 76, 83). Eine wichtige Stellung bei der Regulation der Mediatorfreisetzung spielen die zyklischen Nukleotide c-AMP und c-GMP. Daneben werden durch Attraktion von eosinophilen Granulozyten (30) Enzyme bereitgestellt, die die wichtigsten Mediatoren inaktivieren: Peptidasen die SRS-A, Phospholipase D den Paf-acether und Histaminase das Histamin (30).

Nicht zuletzt spielt die nervale Gegenregulation durch Katecholamine und Kortikoide eine Rolle.

Dieses komplexe Zusammenspiel von verschiedenen Aktivierungsvorgängen bedingt letzten Endes die klinische

Symptomatik einer Anaphylaxie, wie etwa beim Stich eines Bienengiftallergikers durch das krankheitserzeugende Insekt.

Anaphylaktische Reaktionen nach Stichen von Vertretern der Ordnung Hymenoptera, in unseren Breiten vorwiegend Bienen und Wespen, sind keineswegs selten; so reagieren in den Vereinigten Staaten 0,4 bis 4 % der Allgemeinbevölkerung systemisch auf Insektenstiche (5, 57), in der Schweiz 2 bis 4 %; die Anzahl der Todesfälle liegt in den USA bei etwa 40 (56, 96) und in der Schweiz bei 3,6 pro Jahr. In Deutschland wurden über einen Zeitraum von fünf Jahren (1979 bis 1983) insgesamt 53 Todesfälle infolge von Bienen-, Wespen- oder Hornissenstichen beobachtet (99).

Im allgemeinen führen Stiche der Insekten aus der Ordnung der Hymenopteren zu schmerzhaften, juckenden oder brennenden Lokalreaktionen.

Bei ungünstiger Stichlokalisation, wie im Bereich der oberen Luftwege oder bei multiplen Stichen, kann es auch beim nicht sensibilisierten Menschen zu lebensgefährdenden Reaktionen bzw. zum Exitus kommen (85 a).

Dagegen sind viele Hunderte von Bienenstichen erforderlich, um einen gesunden, nicht sensibilisierten Menschen durch die Toxinwirkung der Insektengifte vital zu gefährden (5, 85a).

Bei einem Patienten mit Bienengiftallergie hingegen kann ein einziger Stich, wobei schätzungsweise 50 μ g Insektengift inkorporiert wird, zum Tode führen (85a). Dies verdeutlicht den Unterschied zwischen der toxischen und der allergischen Wirkung der Bienengiftinhaltsstoffe.

Die anaphylaktische Allgemeinreaktion wird durch das Immunglobulin E vermittelt, wobei die vorangegangene Sensibilisierung des Patienten gegen Komponenten des Bienengiftes für die eintretende Symptomatik Voraussetzung ist.

Quantitativ den größten Anteil bei der Bienengiftzusammensetzung (circa 50 % des Trockengewichtes) hat das Peptid Melittin (48).

Über einen Invert-Seifen-Effekt bei stark basischer Gruppe einerseits und hydrophober Seitenkette andererseits bewirkt Melittin eine Gewebszerstörung. So ist es zusammen mit Phospholipase A wesentlich für

die, immer wieder zu beobachtende, Hämolyse und auftretende Niereninsuffizienz mitverantwortlich (85a). Da nicht nur Erythrozyten, sondern auch basophile Leukozyten, Thrombozyten und Mastzellen lysiert werden, kommt es auch zu einer beträchtlichen Freisetzung der in diesen Zellen gespeicherten vasoaktiven Mediatorsubstanzen (85a).

Auf das allergische Geschehen bezogen kommt dem Melittin eine nachgeordnete Bedeutung zu, da nur bei circa 3 % der Bienengiftallergiker eine Sensibilisierung gegen dieses Peptid besteht (84). Das Hauptallergen des Bienengiftes ist das Enzym Phospholipase A_2 , das nur mit 12 % des Trockengewichtes am Giftgehalt beteiligt ist.

Der dritte wesentliche Bestandteil ist das Apamin, dessen Bedeutung in seiner neurotoxischen Wirkung liegt; weitere Komponenten des Bienengiftes sind: das Mastzell-degranulierende Peptid (MCD-Peptid), das ebenso wie die Phospholipase A_2 die Freisetzung vasoaktiver Mediatorsubstanzen bewirkt, die Hyaluronidase, die über eine Bindegewebsaufweichung als Ausbreitungsfaktor fungiert und das Histamin mit vasodilatatorischer und permeabilitätserhöhender Wirkung.

Die Bienengiftzusammensetzung ist der folgenden Tabelle 2 nach Jentsch (48) zu entnehmen.

Tab. 2: Zusammensetzung von Bienengift
(nach Jentsch (48, 84))

Bestandteil	%	Eigenschaft	Auswirkung	Allergisierungsrisiko
Apamin	2	ZNS-Toxizität Entzündungshemmung	Krampfbereitschaft	+
Histamin	1	Vasodilatation Permeabilitätserhöhung	Schmerzempfindung Juckreiz	-
Hyaluronidase	2	Ausbreitungsfaktor	Bindegewebsaufweichung	+
MCD*-Peptid	1	Mastzelldegranulation	"Anaphylaxie"	+
Melittin	50	Membranpermeabilitäts- erhöhung, Mastzelldegra- nulation, Neurotoxizität, Histamin, Serotonin- inliberierung	Anaphylaxie, Hämolyse	+
Phospholipase A ₂	12	Membrandestruktion	Hämolyse, Zytolyse	+++

* mast - cell - degranulating

Allergische Reaktionen auf Hymenopterenstiche können sich in unterschiedlichster Ausprägung darstellen: neben der verstärkten Lokalreaktion, deren Pathomechanismus noch nicht völlig geklärt ist, sind vor allem die anaphylaktischen Allgemeinreaktionen von Interesse, wobei ein gewisser Zusammenhang zwischen den beiden Reaktionstypen besteht. So fanden Abrecht und Mitarbeiter (2), daß von 224 Patienten mit gesteigerter Lokalreaktion (Durchmesser größer als 10 cm, Dauer über 24 Stunden) 59 Patienten (33 %) auf den folgenden Stich mit einer anaphylaktischen Reaktion antworteten.

Auch positive Hauttest- und Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST-) -Ergebnisse deuten auf eine allergische Komponente bei verstärkten Lokalreaktionen hin.

Die Symptome der Anaphylaxie manifestieren sich im Bereich der Haut als Flush, Quincke-Ödem oder Urtikaria, in der Mundhöhle durch Gaumenjucken oder Rachenkribbeln, im Respirationstrakt in Form von Glottis-Ödem, Bronchospasmus bis hin zur vollständigen Atemwegsobstruktion, im Gastrointestinaltrakt als Nausea, Vomitus oder Defäkation und mit Tachykardie und ande-

ren Rhythmusstörungen bis zur Asystolie und Schock im Herzkreislaufsystem.

Als kausale Behandlungsmethode der IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen hat sich die spezifische Hyposensibilisierung etabliert. Darunter versteht man die wiederholte Applikation von zunehmenden Mengen des relevanten Allergens bis zum Erreichen von Symptomfreiheit oder einer sogenannten Erhaltungsdosis (87).

Die Hyposensibilisierungsbehandlung wurde erstmals, der heute üblichen Form vergleichbar, 1911 von Noon erfolgreich angewandt (68).

Seither wird sie bei der Therapie von Insektengift- und Inhalationsallergien routinemäßig mit Erfolgsraten zwischen 70 bis 95 % eingesetzt (37, 39, 85, 87, 91), wobei der genaue Wirkungsmechanismus bis jetzt nicht endgültig geklärt werden konnte.

Die momentan zur Diskussion stehenden möglichen Mechanismen der Hyposensibilisierungsbehandlung sind in Tab. 3 aufgeführt (87).

Für alle diese Hypothesen fanden sich entsprechende klinische und immunologische Befunde (1, 16, 19, 24, 49, 70, 84, 91).

Tab. 3: Mögliche Mechanismen der Hyposensibilisierungsbehandlung (nach Ring (87))

IgG-Antikörper(Subklasse?)

- blockierend Ag-spezifisch
- IgE-Synthese hemmend
- IgE-Rezeptor hemmend

Sekretorische Antikörper(IgA, evtl. IgG)

Haptenhemmung(evtl. oral)

Induktion von B-Zelltoleranz

Umwandlung von Helfer- in zytotoxische Zellen

Induktion von Suppressorzellen

- lösliche Faktoren: Antigen-/ Isotyp-spezifisch

Antiidiotypische Antikörper

Tachyphylaxie

Abnahme der Releasability (spezifisch, unspezifisch)

1930 berichteten Benson und Semenov über Erfolge bei der Behandlung eines an Asthma leidenden Imkers mit Extrakten aus homogenisierten Bienenkörpern (7). Zu diesem Zeitpunkt begann die Ära der Ganzkörper-Extrakt-Behandlung bei Insektengiftallergien, wobei in mehreren Untersuchungen von Therapieerfolgen bis zu 75 % berichtet wurden (65, 66, 110).

Auch mit reinem Bienengift wurden schon früh Hyposensibilisierungsversuche, wie etwa 1939 und 1941 von Kämmerer und Lotter (51, 60) durchgeführt, die sich aber wegen der nicht seltenen Komplikationen (27, 61) nicht durchsetzen konnten.

Aufgrund der Erkenntnis, daß Giftextrakte und Ganzkörperextrakte unterschiedliche Allergene enthalten (59) und die für die Bienengiftallergie verantwortlichen Allergene im reinen Bienengift zu finden sind (80), entwickelte man Herstellungsverfahren, reine Bienengiftextrakte in größerer Menge bereitzustellen. Dadurch konnten diese für die Hyposensibilisierung genutzt werden (57). Bienengift wird durch Elektrostimulation gewonnen (8), ohne dabei die Insekten zu

töten. Bei Wespen, bei denen dieses Verfahren nicht angewandt werden kann, muß den Tieren operativ der Giftsack entfernt werden. Zur Herstellung von 500 g Wespengift müssen 250 Sammler ein Jahr lang von 74.000.000 Einzeltieren Gift gewinnen (8).

Die Arbeitsgruppe um Lichtenstein (43, 93) bewies in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung mit Giftextrakten: Bei 3 Gruppen mit anfänglich je 20 Patienten reagierten beim kontrollierten Stich nur 5 % der mit Bienengiftextrakten hyposensibilisierten Patienten, während in der Placebogruppe 58 % und in der mit Ganzkörperextrakten behandelten sogar 64 % mit einer systemischen Reaktion antworteten.

Von diesem Zeitpunkt an konnte in einem hohen Prozentsatz eine Schutzwirkung (circa 90 % in der Literatur (10, 29, 31, 43, 55, 62, 77, 85)) durch die Einführung der Insektengiftextrakte erzielt werden. Diesem Erfolg steht jedoch das Risiko anaphylaktischer Zwischenfälle während der Hyposensibilisierungsbehandlung gegenüber (22, 43, 56).

Leider kommt es im Rahmen der Hyposensibilisierung bei 95 % der Patienten zu Lokalreaktionen unterschiedlicher Ausprägung am Injektionsort, in den meisten Fällen bei höheren Konzentrationen zwischen 10 und 100 µg; diese machen eine Verzögerung der Hyposensibilisierung und lokale Therapiemaßnahmen erforderlich. Bei 28 % der Patienten treten auch systemische Nebenwirkungen im Sinne anaphylaktischer Komplikationen vom Schweregrad I und II auf, die aber unter entsprechender Therapie reversibel sind (85). In seltenen Fällen können auch Reaktionen des Schweregrades III und IV auftreten, die zum Therapieabbruch führen.

Aufgrund der aufgeführten Nebenwirkungen muß die Indikation zur Hyposensibilisierung streng gestellt werden. Sie ist nur bei anamnestisch angegebenen systemischen, anaphylaktischen Reaktionen auf Hymenopterenstiche in Betracht zu ziehen, aus gesteigerten Lokalreaktionen ergibt sich in der Regel keine Behandlungsnotwendigkeit (35). Zwar finden sich im letzteren Fall häufig positive Hauttestreaktionen vom Soforttyp und positive RAST-Ergebnisse, jedoch ist das Risiko der Entwicklung späterer systemischer Reaktio-

nen gering und wird mit 0 bis 6 % in der Literatur angegeben (32, 33, 63, 72, 80). Die Tatsache, daß 5 bis 50 % der Patienten mit systemischen anaphylaktischen Reaktionen früher mit gesteigerten Lokalreaktionen auf Hymenopterenstiche reagierten, widerspricht dem obengesagten nicht (2, 56, 63, 75).

Daher ergibt sich für Patienten mit gesteigerter Lokalreaktion nur bei besonderen individuellen Umständen die Indikation zur Hyposensibilisierung, insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei 20 % der Fälle mit gesteigerter Lokalreaktion Hinweise auf einen IgE-vermittelten Mechanismus gänzlich fehlen (2, 63).

Um den gewünschten Therapieerfolg bei der Hyposensibilisierungsbehandlung nicht durch das Auftreten systemischer Nebenwirkungen zu gefährden, wandte sich das Interesse daher den Möglichkeiten einer Beeinflussung der Häufigkeit und des Schweregrades derselben durch eine passive Immunisierung zu.

Die Beobachtung, daß Imker auf Bienenstiche sowohl lokal wie auch systemisch vermindert reagieren, ließ vermuten, daß häufige Toxinzufuhr zu einer gewissen Immunität gegen das Hautflüglergift führt.

Da sich darüber hinaus eine hohe Serumkonzentration von bienengiftspezifischen Antikörpern der Klasse IgG bei gleichzeitig niedriger Konzentration von Immunglobulin E im Serum von Imkern fand (102), war der Weg einer passiven Immunisierung mit Immunglobulin, das mit bienengiftspezifischen IgG-Antikörpern angereichert war, zur Vermeidung bzw. Abschwächung allergischer Allgemeinreaktionen vorgezeichnet.

Der Gedanke einer passiven Hyposensibilisierung durch Zufuhr von Antiseren ist nicht neu. Schon in der Anfangszeit der Allergologie versuchte man mit Antitoxinen, z.B. Polantin, Allergien zu bekämpfen, in der Meinung, die durch Pollen ausgelösten Symptome seien toxischer Natur (90).

In letzter Zeit berichteten verschiedene Autoren über Effekte von Hyperimmunglobulinen, sowohl gegen Insektengifte als auch gegen Pollen im Sinne einer protektiven Wirkung (9, 46, 64, 89).

Daneben werden auch Therapieerfolge mit unspezifischem Standardimmunglobulin berichtet (100).

Aufgrund dieser Erkenntnisse untersucht die vorliegende Arbeit sowohl die Effekte einer prophylaktischen Gabe von mit bienengiftspezifischen IgG-Antikörpern angereichertem Immunglobulin aus Imkerserum auf die Verträglichkeit und Wirksamkeit der aktiven Hyposensibilisierung mit Bienengift, als auch im Vergleich hierzu protektive Effekte einer Vorbehandlung mit unspezifischem Standardimmunglobulin.

MATERIAL UND METHODIK

Patientenauswahl:

60 Patienten mit allergologisch gesicherter Bienen-
giftallergie wurden untersucht und in die Studie
einbezogen.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist aus der
nachfolgenden Tabelle 4 ersichtlich.

57 % der Patienten waren männlichen, 43 % weiblichen
Geschlechts.

Das Durchschnittsalter betrug 31,6 Jahre.

Diese 60 Probanden wurden nach Vorlage der schriftli-
chen Einwilligung randomisiert drei Behandlungsgrup-
pen von je 20 Patienten zugeordnet und einer einge-
henden Diagnostik zugeführt.

Tab. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung

Altersgruppe (Jahre)	BIG			SIG			NIG		
	m	w	ges.	m	w	ges.	m	w	ges.
0 - 9	2	1	3	1	1	2	0	1	1
10 - 19	2	3	5	3	1	4	3	1	4
20 - 29	3	2	5	1	3	4	2	1	3
30 - 39	4	2	6	1	0	1	4	1	5
40 - 49	0	0	0	3	1	4	3	3	6
50 - 59	0	0	0	2	2	4	0	0	0
60 - 69	0	0	0	0	1	1	0	1	1
$\bar{x}$	22,2	19,8	21,2	30,6	35,7	32,9	30,7	33,0	31,6
s	11,3	9,9	10,5	15,8	20,9	17,9	10,9	18,7	14,0
n	11	8	19	11	9	20	12	8	20

Diagnostik der Bienengiftallergie und Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung:

Das diagnostische Vorgehen beinhaltet:

Anamnesenerhebung, Hauttestung und Bestimmung der Bienen- und Wespengift-spezifischen Antikörper.

Zur Beurteilung des Schweregrades systemischer anaphylaktoider Reaktionen auf Hymenopterenstiche hat sich neben der von Mueller und Mitarbeitern (65) vorgeschlagenen, die Skala nach Ring und Meßmer bewährt (84, 88, 79). Diese Skala beschreibt dynamisch die fortschreitende Beteiligung einzelner Organsysteme an der anaphylaktoiden Reaktion. Die Bewertung des Schweregrades der anamnestischen und der im Verlauf der Hyposensibilisierung auftretenden anaphylaktoiden Reaktionen ist der nachfolgenden Tabelle 5 zu entnehmen.

Tab. 5: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen
(nach Ring und Meßmer (84), 1977)

Grad	Haut	Gastro-intestinal-trakt	Respirations-trakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Urtikaria Flush			
II	Juckreiz	Nausea	Dyspnoe	Tachykardie ($\Delta > 20/\text{min}$) Hypotension ($\Delta > 20\text{mm Hg}$ systol.)
III	Juckreiz Urtikaria (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Broncho-spasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Urtikaria Flush (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Atem-stillstand	Kreislauf-stillstand

Bei der Hauttestung wurde der wegen der problemlosen Durchführbarkeit bewährte Pricktest mit Hymenoptergiften angewandt. Bei negativem Ausfall wurde er durch anschließende Intrakutanteste ergänzt (34, 36, 56, 63, 71, 78, 105).

Im einzelnen wurde nach dem Schema der Endpunkttitration mit Insektengiftextrakten von 0,1 $\mu\text{g/ml}$ begonnen und die Konzentration bis 100 $\mu\text{g/ml}$ gesteigert; bei negativem Ausfall wurde intrakutan mit 0,1 bis 1 $\mu\text{g/ml}$, manchmal auch 10 $\mu\text{g/ml}$ weitergetestet (79, 84).

Die Obergrenze der im Pricktest noch auf eine immunologische Sensibilisierung hinweisenden Toxinkonzentration wurde mit 10 $\mu\text{g/ml}$ angegeben (79), da bei höheren Konzentrationen "falsch-positive" Reaktionen auftraten. Die Pricktestung mit Hymenoptergiften ist etwa um den Faktor 1000 empfindlicher als die Intrakutantestung, wobei beide Testverfahren überwiegend zu gleichen Endergebnissen führen (79).

Der Pricktest wurde bei Reaktionen mit einer Quaddel von 2 mm und mehr sowie einem Erythemdurchmesser größer als 3 mm positiv eingestuft.

Im Intrakutantest wurde ein Quaddeldurchmesser größer als 3 mm und ein Erythemdurchmesser größer als 5 mm als positiv bewertet.

An diagnostischen in-vitro-Bestimmungen wurden der Phadebas IgE-PRIST (Papier-Radio-Immuno-Sorbens-Test) zum Nachweis des Gesamt-IgE, der Phadebas-RAST (Radio-Allergo-Sorbens-Test) zum Nachweis spezifischer Antikörper der IgE-Klasse und ein RIA (Radio-Immuno-Assay) zum Nachweis spezifischer Antikörper der IgG-Klasse durchgeführt.

Die Gesamt-IgE-Konzentrationen im PRIST wurden in Einheiten (kU/l) angegeben, wobei 1 kU/l 2,47 ng/ml entspricht; gleiches gilt für den Radioimmunoassay. Die Ergebnisse des RAST wurden semiquantitativ in Klassen angegeben: 0 = negativ, 2 bis 4 positiv in aufsteigender Reihe.

Bei der Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

Schwere des Krankheitsbildes, Unmöglichkeit der Allergenkarenz und Nachweis einer IgE-vermittelten relevanten Sensibilisierung (87).

Dabei wurden die drei obengenannten Diagnoseverfahren entsprechend dem bewährten Punkteschema, nach Urbanek modifiziert (103), als Indikationskriterien zur Hyposensibilisierungsbehandlung herangezogen (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung (nach Urbanek (103) modifiziert)

Punkte	0	1	2
Anamnese	(oder nur lokal)	leichte Reaktion (Grad I)	schwere Reaktion (Grad II-IV)
Hauttest		Prick: 100µg/ml I.c.: ≥ 0,1 µg/ml	Prick: ≤ 10µg/ml I.c.: ≤ 0,01µg/ml
RAST	0	1	2 - 4

Die Indikation gilt bei Patienten mit 5 oder mehr Punkten als gegeben, wobei gewisse Abweichungen vom Schema möglich sind. So werden auch Fälle mit anamnestisch sehr schweren Reaktionen vom Soforttyp bei negativem RAST, aber positivem Hauttest als hyposensibilisierungsbedürftig betrachtet. In jedem Falle war der Nachweis einer IgE-vermittelten Allergie Voraussetzung für die Indikationsstellung zur Hyposensibilisierung.

Planung der Studie:

Durchführung der Hyposensibilisierung:

Die Hyposensibilisierung wurde grundsätzlich nach schriftlicher Einwilligung des Patienten bzw. des Erziehungsberechtigten nach dem Modus der Schnellhyposensibilisierung durchgeführt. Hierbei wurden unter klinischen Bedingungen aufsteigende Mengen von Bienengiftextrakt über einen Zeitraum von durchschnittlich 10 bis 14 Tagen, durch bis zu vier Injektionen täglich, mit einem mindestens zweistündigen Intervall verabreicht. Die Initialdosis betrug 0,1 ml von einem

Hundertstel der im Pricktest positiven Schwellenkonzentration; bei einer erst im Intrakutantest erfolgten Reaktion wurde entsprechend mit einem Zehntel dieser Konzentration begonnen (79). Anschließend wurde über 0,2, 0,4 und 0,8 ml zur nächst höheren Konzentrationsstufe gesteigert. Nach Erreichen der Maximalkonzentration von 100 µg/ml wurde die Dosissteigerung in 10 µg-Schritten bis zur Erhaltungsdosis von 100 µg fortgeführt (siehe Tab. 7).

Diese wird ambulant zunächst in wöchentlichen, dann in zwei-, drei- bis vierwöchigen Intervallen über insgesamt mindestens drei Jahre weiter verabreicht.

Die Hyposensibilisierung erfolgte mittels subkutanen Injektionen des Allergenextraktes. Vor jeder Injektion wurde eine Kurzanamnese zur Verträglichkeit der letzten Allergengabe sowie zum Allgemeinbefinden des Patienten erhoben. Beim Auftreten von Verzögerungen in Bezug auf den Injektionsabstand mußte die Dosis entsprechend reduziert werden (87).

Tab. 7: Dosierungsschema für die Schnellhyposensibilisierungsbehandlung (79)

Tag	Konz. ($\mu\text{g/ml}$)	Dosis (ml)	Dosis (μg)
1	0,0001	0,1	0,00001
		0,2	0,00002
		0,4	0,00004
		0,8	0,00008
2	0,001	0,1	0,0001
		0,2	0,0002
		0,4	0,0004
		0,8	0,0008
3	0,01	0,1	0,001
		0,2	0,002
		0,4	0,004
		0,8	0,008
4	0,1	0,1	0,01
		0,2	0,02
		0,4	0,04
		0,8	0,08
5	1,0	0,1	0,1
		0,2	0,2
		0,4	0,4
		0,8	0,8
6	10,0	0,1	1,0
		0,2	2,0
		0,4	4,0
		0,8	8,0
7	100,0	0,1	10,0
		0,2	20,0
		0,3	30,0
		0,4	40,0
8	100,0	0,5	50,0
		0,6	60,0
		0,7	70,0
		0,8	80,0
9	100,0	0,9	90,0
		1,0	100,0

Passive Immunisierungs-Vorbehandlung:

16 bis 24 Stunden vor Beginn der Schnellhyposensibilisierung erhielten die Probanden der drei Untersuchungsgruppen jeweils entweder

keine Vorbehandlung mit Immunglobulin (NIG)	oder
5 ml humanes Standard-Immunglobulin (SIG)	oder
5 ml Bienengift-Hyperimmunglobulin (BIG)	

intraglutäal injiziert. Bei Kindern unter 10 Jahren wurde jeweils die halbe Dosis (2,5 ml) appliziert.

Extrakte und Immunglobuline:

Die Schnellhyposensibilisierung wurde mit subkutanen Injektionen von Bienengiftextrakt Reless^R der Pharmazie Uppsala durchgeführt. Zur passiven Immunisierung wurden Beriglobin^R (SIG, Standardimmunglobulin) und Imker-Immunglobulin (BIG, Bienengifthyperimmungglobulin) der Behringwerke Marburg verwendet.

Das Bienengifthyperimmungglobulin (BIG) wurde entsprechend dem Herstellungsverfahren von humanem Standard-

immunglobulin durch fraktionierte Präzipitation aus gepooltem Imkerplasma gewonnen.

Einzelheiten sind der Abbildung 2 zu entnehmen.

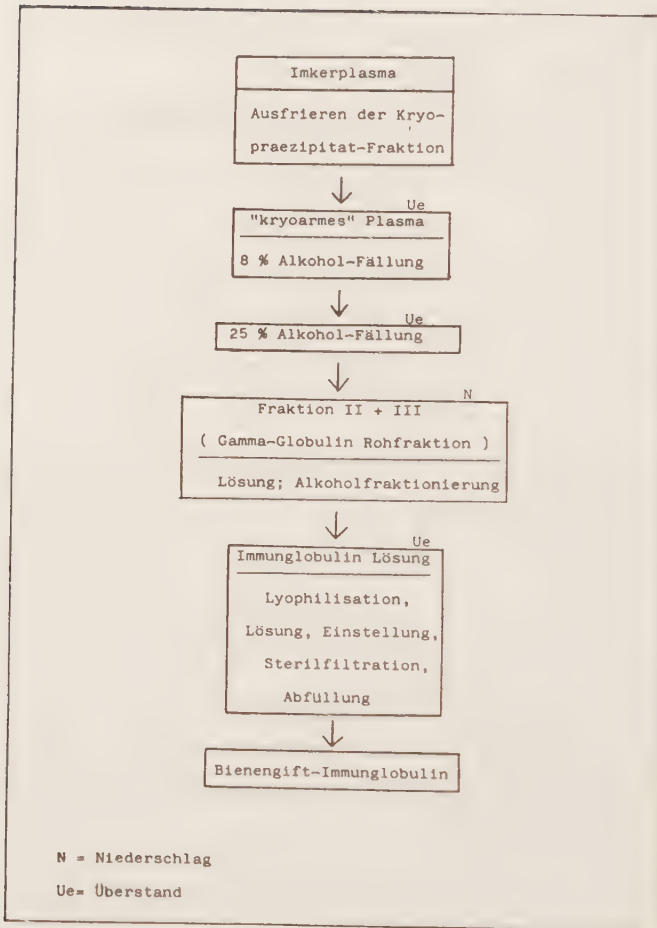


Abb. 2: Herstellungsverfahren von Bienengift-Immunglobulin

1 ml der sterilen und pyrogenfreien Lösung der gereinigten Immunglobulinfraction enthielt maximal 170 mg humanes Immunglobulin, 22,5 mg Aminoessigsäure (Glykokoll) als Stabilisator und maximal 0,1 mg Natriumtimerfonat (p-(Äthyl-mercuri-thiobenzolsulfonsäure Natriumsalz) als Konservierungsmittel, wobei der Reinheitsgrad mindestens 95 % betrug.

Der Immunglobulingesamtanteil im Imkerserum BIG lag bei 16 %. Der Gehalt an bienen- und wespengiftspezifischem IgG im BIG wurde mittels Radioimmunoassay (Phadebas-IgG-RAST) in zwei, jeweils doppelten Testansätzen bestimmt; der Wert des bienengiftspezifischen IgG wurde mit 2 747 kU/l bzw. 3 763 kU/l, der des wespengiftspezifischen IgG mit 410 kU/l bzw. 140 kU/l gemessen.

Im Standard-Immunglobulin SIG fanden sich bienengiftspezifisches IgG von 27 kU/l bzw. 420 kU/l und wespengiftspezifisches IgG von 36 kU/l bzw. 420 kU/l.

Spezifische Antikörper der IgE-Klasse konnten mittels Phadebas-RAST weder im Imkerserum noch im Beriglobin^R nachgewiesen werden.

Verlaufskontrolle:

Vor der Behandlung bestand in Bezug auf Gesamt-IgE, bienen- und wespengiftspezifische Antikörper der Immunglobulin-Klasse IgG und IgE im Serum sowie des Schweregrades der anamnestisch angegebenen Reaktionen auf Hymenopterenstiche zwischen den einzelnen Gruppen kein Unterschied.

Die serologischen Bestimmungen des bienengiftspezifischen IgG und IgE sowie des Gesamt-IgE erfolgten jeweils vor Beginn, sofort nach Beendigung der stationären Schnellhyposensibilisierung am Tag der letzten Bienengiftextraktinjektion und unmittelbar vor der Stichprovokation. Der Verlauf der serologischen Parameter konnte bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis verfolgt werden, und zwar bei allen 20 Probanden der NIG- und SIG-Gruppe und bei 19 Patienten der BIG-Gruppe.

Zur Überprüfung des Therapieerfolges der Hymenoptereingift-Hyposensibilisierung wurde während der Phase der Erhaltungstherapie, nach einem Intervall von 2

bis 14 Monaten (durchschnittlicher Abstand: 7,2 Monate nach Abschluß der Schnellhyposensibilisierung), mit Einverständnis der Patienten unter anästhesiologischer Notfallbereitschaft eine Stichprovokationstestung durch das krankheitserregende Insekt durchgeführt.

Bei der NIG-Gruppe wurde die Bienenstichprovokation bei 16 Patienten, bei der SIG-Gruppe bei 11 Patienten und in der BIG-Gruppe bei 13 Patienten durchgeführt.

Statistische Auswertung:

An statistischen Verfahren wurde hinsichtlich der Merkmale Lebensalter und Gehalt an spezifischem IgG vor Schnellhyposensibilisierung der Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Die quantitativen Unterschiede bezüglich der auftretenden Nebenwirkungen zwischen den drei Untersuchungsgruppen wurden nach dem Fisher-Exakt-Test ausgewertet. Die Verlaufsänderung serologischer Werte in einem vorgegebenen Kollektiv wurde mittels des Wilcoxon-

Vorzeichen-Testes, der Vergleich von Kollektiven untereinander mittels des Mann-Whitney-U-Testes bewertet.

In den graphischen Darstellungen sind, wenn nicht anders angegeben, Mittelwerte und Standardabweichung eingetragen.

ERGEBNISSE

In der mit Bienengifthyperimmunglobulin vorbehandelten Gruppe BIG konnten 19, in den beiden anderen Gruppen SIG und NIG jeweils alle 20 Verläufe ausgewertet werden.

Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen während der Schnellhyposensibilisierung:

Im Verlauf der Schnellhyposensibilisierung kam es in der BIG-Gruppe zu 7, in der SIG-Gruppe zu 6 und in der NIG-Gruppe zu 10 systemischen anaphylaktischen Reaktionen.

Milde Allgemeinreaktionen des Schweregrades I traten in der mit Bienengifthyperimmunglobulin vorbehandelten Gruppe in 4 Fällen, in der mit Standardimmunglobulin behandelten Gruppe in 2 und in der unbehandelten Kontrollgruppe in 5 Fällen auf.

Schwere, d.h. über den Schweregrad I hinausgehende Reaktionen wurden nach Gabe von BIG in 2 Fällen als Schweregrad II mit Dyspnoe und Tachycardie, nach Gabe von SIG in 5 Fällen mit viermaligem Schweregrad II

und einmaligem Schweregrad III mit voller Schocksymptomatik und nach fehlender Vorbehandlung (NIG) bei 5 Patienten mit jeweils Schweregrad II beobachtet (siehe Tabelle 8).

Der Trend zur verminderten Häufigkeit schwerer Reaktionen vom Schweregrad II und III ließ sich statistisch nicht absichern. Ebenso wenig war die Anzahl der Patienten mit Allgemeinreaktionen insgesamt in den 3 Untersuchungsgruppen signifikant unterschiedlich ($p = 0,225$, Fisher-exact-test).

Tab. 8: Anzahl der Patienten mit anaphylaktischen
Reaktionen während Schnellhyposensibilisie-
rung

Systemische Nebenwirkungen	BIG (n=19)	SIG (n=20)	NIG (n=20)
keine system. Nebenwirkungen	12	14	10
Schweregrad I	5	1	5
Schweregrad II	2	4	5
Schweregrad III	0	1	0
Gesamt	19	20	20

Allerdings bezüglich der Schwellendosis, bei der es beim einzelnen Patienten jeweils erstmals zu einer systemischen, anaphylaktischen Reaktion kam, war ein deutlicher Unterschied erkennbar.

Diese Schwellendosen betrugen bei den mit Imkerimmunglobulin vorbehandelten Patienten (BIG):

0,1; 40; 50; 50; 50; 60 und 90 μg

bei den mit Standard-Immunglobulin vorbehandelten (SIG):

0,04; 10; 10; 30; 90 und 90 μg

und in der unbehandelten Gruppe (NIG):

2; 8; 20; 20; 40; 40; 40; 70; 70 und 100 μg

Bienengift (siehe Tab. 9).

Tab. 9: Schwellendosen systemischer, anaphylaktischer Nebenwirkungen während Hyposensibilisierung

Schwellendosis (μg)	BIG (n=19)	SIG (n=20)	NIG (n=20)
0,04		1	
0,1	1		
2			1
8			1
10		2	
20			2
30		1	
40	1		3
50	3		
60	1		
70			2
80			
90	1	2	
100			1
Total	7	6	10

Folglich trat die systemische Reaktion nach Vorbehandlung mit Standardimmunglobulin in 4/6 Fällen (entsprechend 67 %) und ohne Vorbehandlung in 7/10 Fällen (entsprechend 70 %) nach Gabe einer Bienengiftdosis auf, die unter der, durch einen akzidentellen Bienenstich durchschnittlich applizierten, Menge von 50 μ g liegt (56).

Bei der mit Bienengifthyperimmunglobulin vorbehandelten Gruppe trat dieses Phänomen nur bei 2/7 Fällen (entsprechend 29 %) auf.

Ergebnisse der Stichprovokationstestung:

Nach Bienenstichprovokation zeigte keiner der 13 Probanden der BIG-Gruppe (darunter fiel auch ein akzidenteller Bienenstich) eine systemische, anaphylaktische Reaktion, während 3 von 11 Patienten der SIG-Gruppe nach Stichprovokation Reaktionen I. Grades mit Flush, Pruritus und Urtikaria entwickelten.

2/16 Probanden der NIG-Gruppe boten Reaktionen I. Grades mit Urtikaria sowie 1 Patient eine Reaktion III. Grades mit voller Schocksymptomatik (siehe Tabelle 10).

Tab. 10: Anzahl der Patienten mit anaphylaktischen
Reaktionen nach Bienenstichprovokation

Systemische Nebenwirkungen	BIG (n=13)	SIG (n=11)	NIG (n=16)
Schweregrad I		3	2
Schweregrad II			
Schweregrad III			1
Gesamt	0	3	3

Die Unterschiede bezüglich der systemischen Nebenwirkungen erwiesen sich als nicht signifikant.

Serologische Parameter:

Den Verlauf der Einzelwerte des bienengiftspezifischen IgG während der Schnellhyposensibilisierung und der Erhaltungstherapie zeigt Abb. 3:

In den meisten Fällen kam es zu einem deutlichen Anstieg des bienengiftspezifischen IgG während der Schnellhyposensibilisierung, dem ein langsamer Abfall im darauffolgenden Zeitraum folgte.

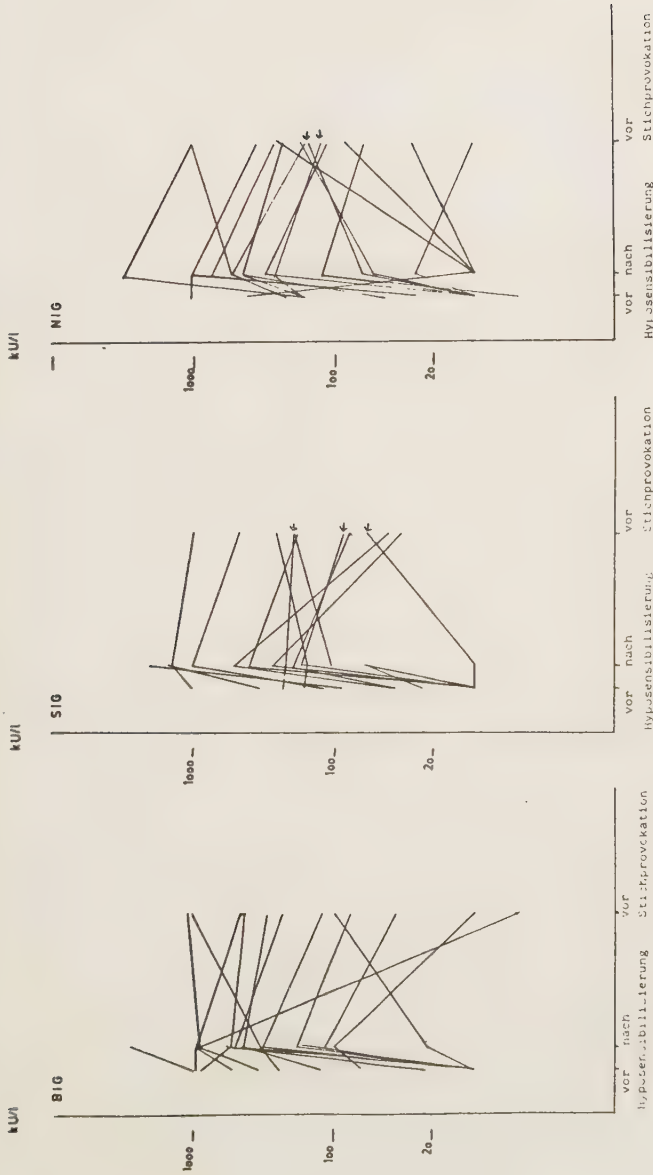


Abb. 3: Einzelwerte der Serumkonzentration von bienengiftspezifischem IgG vor Hyposensibilisierung, unmittelbar nach Schnellhyposensibilisierung und vor Bienenstichprovokation

Den Verlauf des bienengiftspezifischen IgE während der Schnellhyposensibilisierung und der Erhaltungstherapie zeigt Abb. 4:

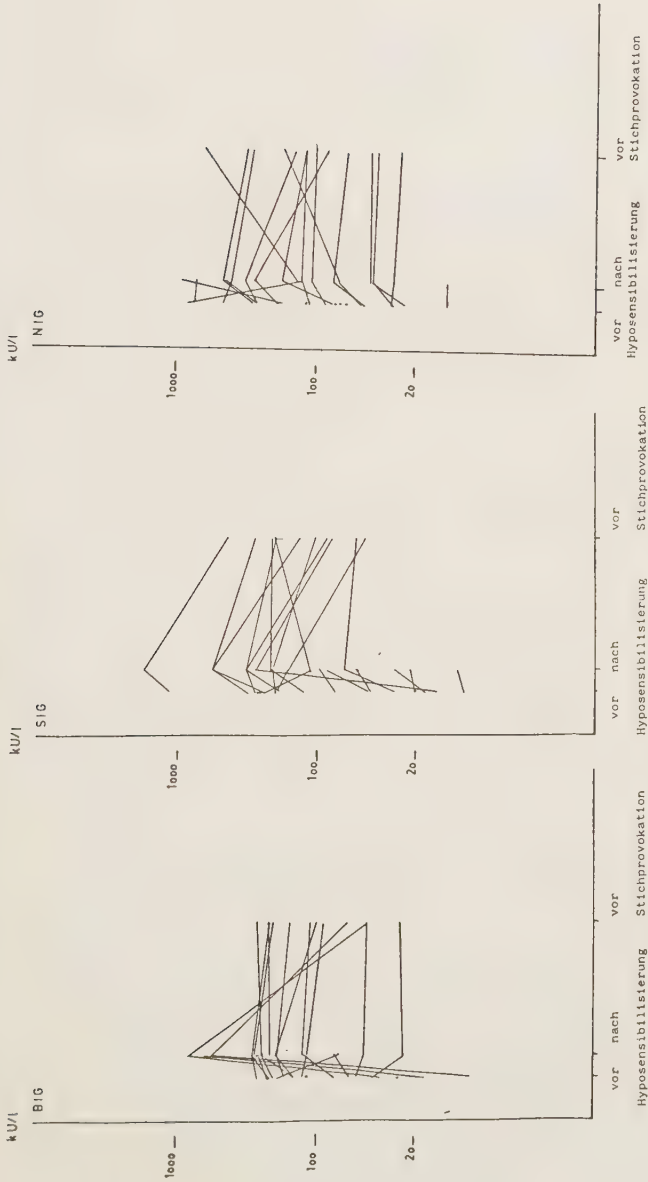


Abb. 4: Einzelwerte der Serumkonzentration von bienengiftspezifischem IgE vor Hyposensibilisierung, unmittelbar nach Schnellhyposensibilisierung und vor Bienenstichprovokation

In Bezug auf Mittelwert und Standardabweichung des Bienengift-RAST, der bienengiftspezifischen IgG-Antikörper und des Gesamt-IgE ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den drei Bestimmungszeitpunkten:

vor Schnellhyposensibilisierung, unmittelbar nach Schnellhyposensibilisierung und direkt vor Bienenstichprovokation (siehe Abb. 5, 6 und 7).

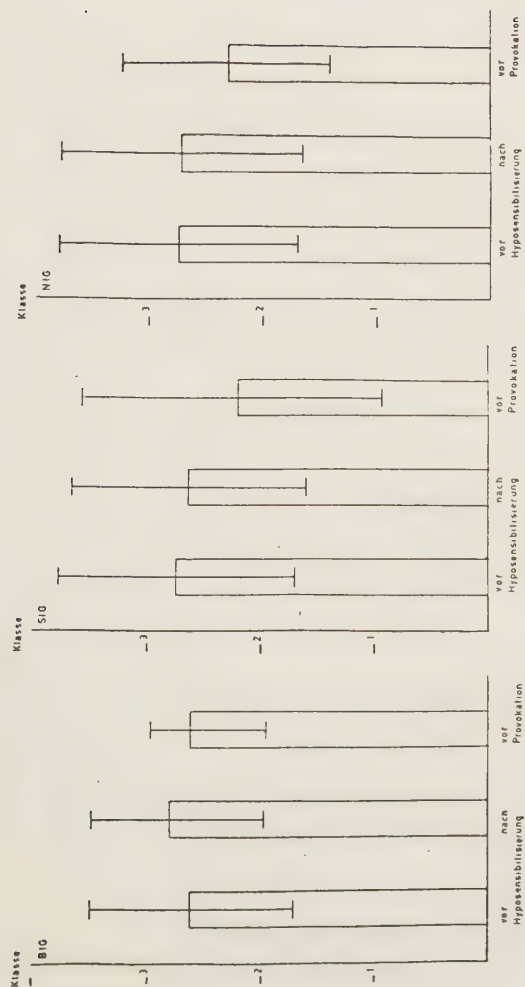


Abb. 5: Mittelwert und Standardabweichung des spezifischen IgE vor Hyposensibilisierung, unmittelbar nach Schnellhyposensibilisierung und direkt vor Stichprovokation

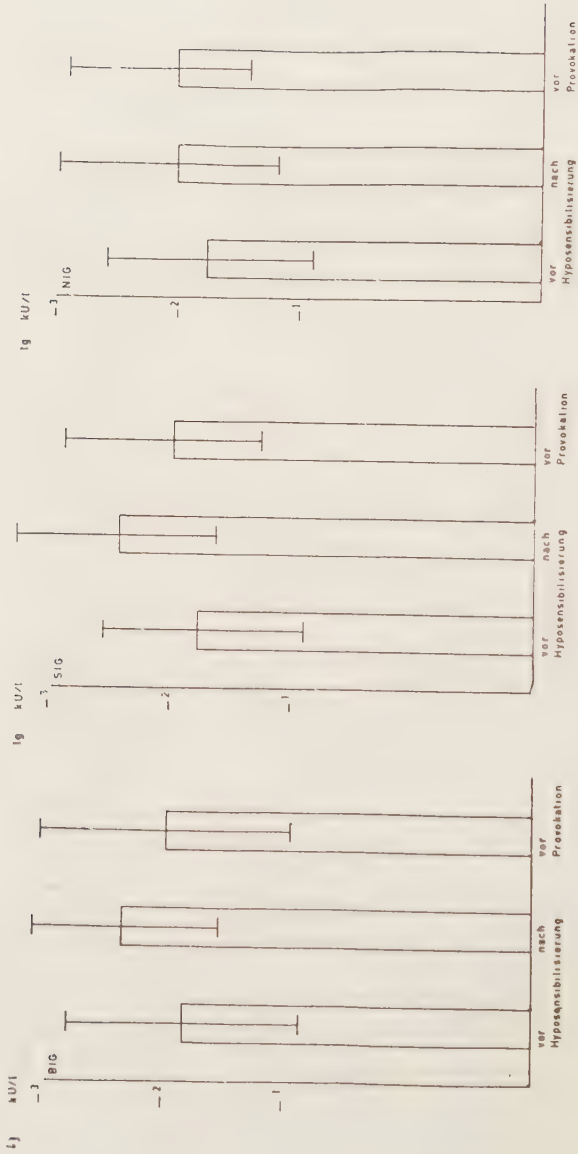


Abb. 6: Mittelwert und Standardabweichung des spezifischen IgG vor Hyposensibilisierung, unmittelbar nach Schnellhyposensibilisierung und direkt vor Stichprovokation

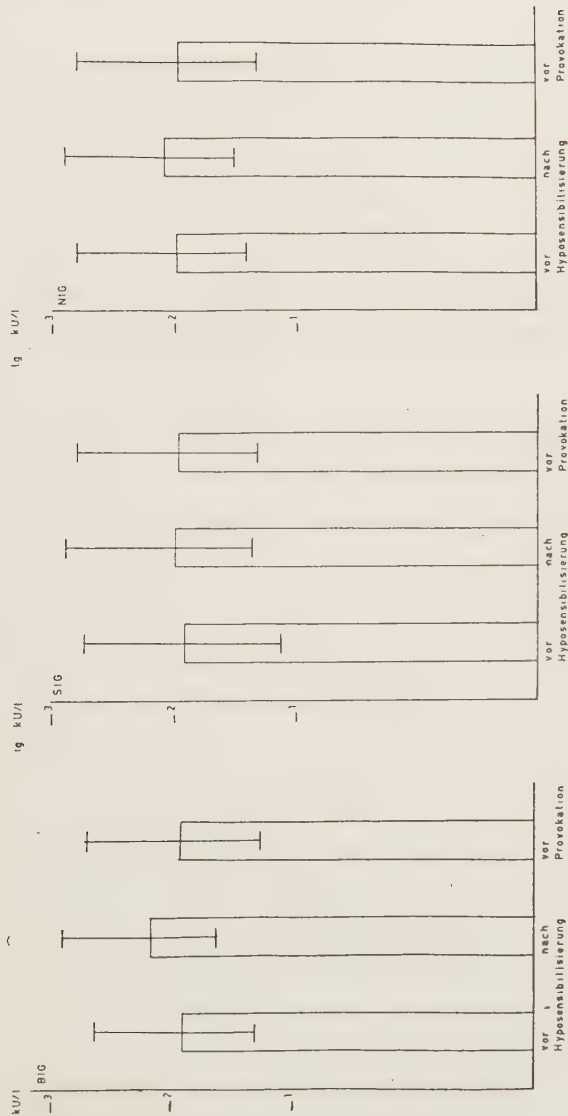


Abb. 7: Mittelwert und Standardabweichung des Gesamt-IgE vor Hypo-
sensibilisierung und direkt vor Stichprovokation

Verträglichkeit der Immunglobulin-Applikation:

An Nebeneffekten traten sowohl nach Beriglobin^R als auch nach Imker-Immunglobulin jeweils ein Fall von leichten, flüchtigen, lokalen Schmerzen an der Injektionsstelle auf.

In keinem Fall kam es zu systemischen, anaphylaktoiden Nebenreaktionen als Folge der Immunglobulininjektion.

DISKUSSION

Ziel der Untersuchung war es, festzustellen, ob bei Patienten mit Bienengiftallergie durch Vorbehandlung mit spezifischem Hyperimmunglobulin bzw. Standard-Immunglobulin, im Sinne einer passiven Immunisierung, die Häufigkeit und Schwere anaphylaktischer Komplikationen während einer aktiven Immunisierung mit Bienengiftextrakten beeinflusst werden kann.

Darüber hinaus galt es, einen möglichen Einfluß der Vorbehandlung mit Imker-Immunglobulin bzw. Standard-Immunglobulin auf die Wirksamkeit des Hyposensibilisierungsverfahrens zu erfassen, und zwar immunologisch auf den Serumtiterverlauf von Gesamt-IgE, von bienengiftspezifischen IgG- und IgE-Antikörpern sowie klinisch auf die durch Bienenstich provozierte Reaktion.

Durch Gabe von Imker-Hyperimmunglobulin vor Beginn der Bienengiftschnellhyposensibilisierung ließ sich im Vergleich zu nicht vorbehandelten Patienten bzw.

mit Standard-Immunglobulin vorbehandelten Probanden die Gesamt-Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen im Behandlungsverlauf bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis nicht verringern.

Es zeigte sich jedoch ein Trend zur Reduktion der Häufigkeit schwerer Reaktionen.

So traten nach Vorbehandlung mit Imker-Immunglobulin nur bei 2/19 Patienten im Vergleich zu jeweils 5/20 Patienten der beiden anderen Gruppen schwere, d.h. über ausschließliche Hauterscheinungen hinausgehende Reaktionen auf. Auch war bei der mit Imker-Immunglobulin vorbehandelten Gruppe die Schwellendosis zur Auslösung einer systemischen, anaphylaktischen Reaktion höher als in den Vergleichsgruppen.

Eine passive Immunisierung mit Bienengifthyperimmunglobulin aus Imkerplasma, und zwar in einer Dosierung, die über der durchschnittlich übertragenen Giftmenge bei einem akzidentellen Bienenstich liegt, führten bisher mehrere Arbeitsgruppen durch; Lessof und Mitarbeiter bei 5 Patienten (55), Jarisch bei einer Patientin (46) und Bousquet und Mitarbeiter bei 12 Patienten (11) (siehe Tabelle 11).

Tab. 11: Literaturübersicht zur passiven Immunisierung mit Bienengift-Hyperimmunglobulin-Präparaten

Untersucher	n	Bienengiftspez.IgG	Dosis	Schutz- wirkung
Lessof et al.(55)	5	1,04 mg/ml*	10ml i.v. 20ml i.m.	+
Jarisch (46)	1	0,5 mg/ml*	3 x 10ml/ Woche	+
Bousquet et al. (11)	12	3000 kU/l	50ml	+
Eigene Unter- suchung	20	3000 kU/l	5ml i.m.	(+)

* Anti-Phospholipase- A- Antikörper

Die verwendeten Bienengift-Immunglobulindosen betrugen bei Lessof 10 ml (i.v.) bzw. 20 ml (i.m.) einer 1,04 mg/ml Anti-Phospholipase-A-Antikörper (APA) enthaltenden Lösung (55), bei Jarisch 3 x 10 ml/Woche einer Zubereitung mit einem Gehalt an 0,5 mg/ml APA (46) und bei Bousquet 50 ml eines Immunglobulins mit einem Gehalt von 3.000 kU/l an bienengiftspezifischen IgG (11).

Bei allen obengenannten Untersuchern wurde durch diese Behandlung eine Schutzwirkung erzielt. Als Beurteilungskriterien derselben wurden bei Lessof und Jarisch die Reaktion auf die Bienenstichprovokationstestung herangezogen, bei Bousquet das Erreichen der gewünschten Erhaltungsdosis ohne das Auftreten anaphylaktischer Nebenreaktionen.

Nach passiver Hyposensibilisierung und Bienenstichprovokationstest kam es überwiegend zu einem Anstieg bienengiftspezifischer IgG-Antikörper (55), der nach passiver Immunisierung sogar signifikant höher war als in den Vergleichsgruppen (11).

Die in der vorliegenden Arbeit applizierten Dosen an bienengiftspezifischen IgG-Antikörpern lagen deutlich

niedriger als bei den vorgenannten Untersuchungen, nämlich bei 5 ml bzw. 2,5 ml einer Präparation mit einem Gehalt von 2 747 kU/l bzw. 3 763 kU/l (entsprechend 34 bis 47 µg bzw. 17 bis 23,5 µg).

Möglicherweise ist dies ein Grund, weshalb der Schutzeffekt und der Anstieg der spezifischen IgG-Antikörper sich im Vergleich zu den Kontrollgruppen nicht statistisch signifikant darstellten (46).

Darüber hinaus muß berücksichtigt werden, daß das Auftreten bzw. der Anstieg der bienengiftspezifischen Antikörper nicht immer dem Eintritt einer Schutzwirkung parallel verläuft (4, 10, 77).

Andererseits kann es trotz eines deutlichen Anstieges an bienengiftspezifischen IgG-Antikörpern in einzelnen Fällen zu systemischen, anaphylaktischen Reaktionen bei der Stichprovokation kommen (77).

Die gewonnenen Ergebnisse deuten an, daß durch eine passive Immunisierung mit Imker-Hyperimmunglobulin

die Häufigkeit schwerer, d.h. über den Schweregrad I hinausgehender, anaphylaktischer Reaktionen während der Hyposensibilisierung und das Risiko systemischer Reaktionen bei der Bienenstichprovokation vermindert werden kann.

Außerdem weisen die Ergebnisse darauf hin, daß Patienten, bei denen eine "aktive" Immunisierung nicht in Frage kommt oder nicht gelingt, alternativ durch passive Immunisierung zumindest in gewissem Umfang geschützt werden können.

So berichteten in jüngerer Zeit verschiedene Autoren über Effekte von Hyperimmunglobulin (gegen Pollen sowie gegen Insektengift) im Sinne einer Schutzwirkung durch "passive Hyposensibilisierung" (9, 46, 64, 89).

Daneben wurden auch Therapieerfolge mit unspezifischem Standard-Immunglobulin in einer Pilotstudie bei Pollinosis (100) und in einer kontrollierten Studie berichtet (86).

Dabei zeigte sich, daß eine Behandlung mit Standard-

Human-IgG die Beschwerdedauer und -intensität von Pollinosis-Symptomen reduzieren kann.

Gleichzeitig konnte die symptomatische Begleitmedikation verringert werden (86).

Eine vergleichbare Wirkung kam in der vorliegenden Arbeit bei der mit Standard-Immunglobulin vorbehandelten Gruppe nicht zur Darstellung; sowohl was die Häufigkeit als auch den Schweregrad der systemischen Reaktionen während Hyposensibilisierung betraf, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der mit Standard-Immunglobulin behandelten und der Kontrollgruppe.

Bei der Stichprovokation deutete sich die Tendenz einer Abschwächung der Reaktionsintensität an, die Reaktionshäufigkeit blieb unverändert.

Außerdem war in dieser Studie durch die Vorbehandlung mit Standard-Immunglobulin kein wesentlicher Einfluß auf den Serumtiterverlauf von Gesamt-IgE, bienengiftspezifischem IgG und IgE festzustellen.

Durch Vorbehandlung mit Imker-Hyperimmunglobulin konnte die Komplikationshäufigkeit während des Hyposensibilisierungsverfahrens nicht beeinflusst werden.

Der Schweregrad der Komplikationen war gegenüber den Kontrollgruppen jedoch vermindert, allerdings nicht statistisch signifikant.

Der Serumtiterverlauf vom Gesamt-IgE sowie bienengiftspezifischem IgE blieb unbeeinflusst; im Bereich der bienengiftspezifischen IgG-Fraktion war eine passage-re Erhöhung zu registrieren.

Als Erklärung für die beobachteten Effekte wäre eine passive Immunisierung durch Zufuhr bienengiftspezifischer Antikörper der IgG-Klasse möglich. Dieser Immunisierungsvorgang ist vorstellbar durch Übertragung "blockierender" Antikörper der IgG-Klasse (69).

Eine andere Theorie erklärt den obengenannten Vorgang durch eine Immunkomplexbildung von Antigen und "blockierenden" IgG-Antikörpern, die wiederum über eine Inaktivierung kompetenter T- und/oder IgE-B-Lymphozyten die spezifische IgE-Antikörperbildung hemmt (64).

Allerdings wurden zur Erzielung dieses Effektes von Michael und Mitarbeitern (64) spezifische IgG-Antikörper in einer Menge von 250 ug appliziert, wohingegen bei dieser Untersuchung nur Dosen von 34 bis 47 ug verabreicht wurden.

In dieser geringen Dosierung liegt möglicherweise ein Grund für das Ausbleiben des zu erwartenden Abfalles des spezifischen IgE-Spiegels und eines signifikanten Anstieges der spezifischen IgG-Antikörper.

Eine andere Hypothese führt die zu beobachtenden Phänomene auf Fc-vermittelte Effekte zurück, die entweder über eine Blockade der IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten oder durch andere Mechanismen über Fc-Rezeptoren Einfluß auf die allergische Reaktion nehmen (53).

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluß einer passiven Immunisierung durch die Gabe von Imker-Hyperimmunglobulin auf Verträglichkeit und Wirksamkeit einer spezifischen Hyposensibilisierung bei Bienengiftallergie.

Patienten mit bekannter Bienengiftallergie wurden vor Beginn einer Schnellhyposensibilisierung mit gereinigten Bienengiftextrakten alternativ drei Gruppen zugeordnet:

Gruppe I: Kontrollgruppe ohne Vorbehandlung

Gruppe II: Untersuchungsgruppe mit Vorgabe von Standardimmunglobulin

Gruppe III: Untersuchungsgruppe mit Vorgabe von Imker-Hyperimmunglobulin

Die klinische Verträglichkeit der Hyposensibilisierungsbehandlung wurde täglich subjektiv und objektiv beurteilt.

Vor Beginn und unmittelbar nach Erreichen der Erhaltungsdosis der Hyposensibilisierungsbehandlung sowie vor Bienenstichprovokation wurden allergologische in vivo und in vitro Untersuchungen durchgeführt.

Im Verlauf der serologischen Meßgrößen "bienengiftspezifisches IgG" und "IgE" sowie "Gesamt-IgE" ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In Bezug auf die klinische Symptomatologie deutete sich bei der mit Imker-Hyperimmunglobulin behandelten Gruppe eine Tendenz zur Reduktion schwerer anaphylaktischer Komplikationen während des Hyposensibilisierungsverfahrens an.

Bei der Bienenstichprovokationstestung reagierte kein Patient der Gruppe I bei sechs anaphylaktischen Reaktionen in den Gruppen II und III.

Die Wirkung der spezifischen Hyposensibilisierung wurde demnach durch die Vorgabe von Imker-Hyperimmunglobulin keineswegs negativ, sondern im Gegenteil eher positiv beeinflusst.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß aufgrund der erhobenen Befunde eine prophylaktische Gabe von Imker-Hyperimmunglobulin bei der Hyposensibilisierung von Bienengiftallergikern unter bestimmten Bedingungen von Vorteil sein könnte, wobei die Erarbeitung eines optimalen Dosierungsschemas weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben muß.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aas K.:

Clinical and experimental aspects of purification and standardization of allergen extract.

Int. Arch. Allergy appl. Immunol. 49: 44 (1975)

2. Abrecht I., Eichler G., Müller U., Hoigné R.:

On the significance of severe local reactions to hymenoptera stings.

Clin. Allergy 10: 675 - 682 (1980)

3. Austen K.F.:

Biologic implications of the structural and functional characteristics of the chemical mediators of immediate-type hypersensitivity.

Acad. Press. The Harvey lectures, series 73, p.p. 93 - 161, New York 1979

4. Bäurle G., Schwarz W.:

Hymenopterengiftallergie. Stellenwert der allergenspezifischen IgG bei der Therapie.

Dtsch. Med. Wschr. 108: 1351 - 1355 (1983)

5. Barnard J.H.:
Studies of 400 hymenoptera sting deaths in the
United States.
J. Allergy Clin. Immunol. 52: 259 - 264 (1973)
6. Bennich H., Johansson S.G.O.:
Structure and function of human Immunoglobulin E.
Advances immunol. 13: 1 - 51 (1971)
7. Benson R., Semenov H.:
Allergy in its relation to bee sting.
J. Allergy 1: 105 - 116 (1930)
8. Benton A.W., Morse R.A., Stuart J.D.:
Venom collection from honey bees.
Science 142: 228 - 229 (1963)
9. Bernstein I.L., Michael J.G., Makiel S., Sweet
L., Brackett R.G.:
Immunoregulatory function of specific IgG.
II: Clinical evaluation of combined active and
passive immunotherapy.
Int. Archs. Allergy appl. immunol. 58: 30 - 37
(1979)

10. Bousquet J., Coulomb Y., Robinet-Levy M., Michel F.B.:
Clinical and immunological surveys in bee keepers.
Clin. Allergy 12: 331 - 342 (1982)
11. Bousquet J., Fontes A., Robinet-Levy M., Aznar R., Menardo J.L., Michel F.B.:
Combination of active and passive immunization in honey bee venom (HBV) immunotherapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 73: 188 (1984)
12. Cohn E.J., Strong I.E., Hughes W.L.jr., Mulford D.J., Ashworth J.N., Melin M., Taylor H.L.:
Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV: A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids.
J. Am. em. Soc. 68: 459 (1946)
13. Coombs R.R.A., Gell P.G.H.:
The classification of allergic reactions underlying disease.

In: Clinical aspects of immunology (eds: Gell P. G.H., Coombs R.R.A., p.317), Davis, Philadelphia 1963

14. Czarnetzki B., Zimmermann E., Fischer N.:

Further characterization of the neutrophil derived eosinophil chemotactic factor and comparison to eosinophil chemotactic activity from mast cells.

Int. Arch. Allergy appl. Immun. 66 (Suppl. 1): 172 - 173 (1981)

15. Daeron M., Provoust-Danont A., Voisin G.A.:

Mast cell membrane antigens and Fc-receptors in anaphylaxis II functionally distinct receptors for IgG and for IgE on mouse mast cells.

Cell. immunol. 49: 178 (1980)

16. Deicher H.:

Hyposensibilisierung: Mechanismen bei der Immuntherapie allergischer Erkrankungen.

Therapiewoche 29: 2334 (1979)

17. de Weck A.L.:
Perspektiven der Immuntherapie
Allergologie 4: 225 - 368 (1981)
18. de Weck A.L.:
Allergische Reaktionen vom Soforttyp
Wechselwirkungen zwischen Mediatoren und Zellen
Schweiz. Med. Wschr. 110: 175 (1980)
19. de Weck A.L.:
Regulation of IgE response by antiidiotypes and
adjuvants.
In: Ring J., Burg G. (eds): New trends in Allergy, p. 288, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
20. Dorsch W., Ring J.:
Induction of late cutaneous reactions by skin-blister fluid from allergen-tested and normal skin.
J. Allergy Clin. Immunol. 67: 117 (1981)

21. Dvorak A.M., Dvorak H.F.: The basophil
Arch. Pathol. Lab. Med. 103: 551 (1979)
22. Fender G., Veltman G.:
Beobachtungen zum Ablauf der Schnellhyposensibilisierung mit Insektengift unter besonderer Berücksichtigung der Lokalreaktion als Beitrag zur Risikominderung
Z. Hautkr. 58: 357 - 368 (1983)
23. Forck G., Schalke B., Kalveram K.-J., Kalveram Chr., Eising E.:
Die Bedeutung unterschiedlicher Therapieschemata bei der Hyposensibilisierungsbehandlung von Insektengiftallergikern im Hinblick auf das Verhalten des spezifischen IgE und IgG bei 170 Hyposensibilisierungen
Berichtsband RAST 3: 50 - 60 (1981)
24. Forck G., Kästner H., Kalveram Chr.:
Insect venom tolerance: IgG-blocking antibodies and sting provocation

- In: Ring J., Burg G. (eds): new trends in allergy, p. 269 - 270, Springer, Berlin (1981)
25. Fritz H.:
Biochemische Aspekte einer Kallikrein-Anwendung
Fortschr. Androlog. 6: 6 (1978)
26. Frühwein N., Stickl H.:
Zur Behandlung von Allergien mit Standard-Immunglobulin-Präparaten
Fortschr. Med. 101: 607 (1983)
27. Fuchs E.: Allergie
Münchn. Med. Wschr. 100: 1711 (1959)
28. Gentlesk M.J., Hamilton R.G., Adkinson N.F. jr.,
Mansman H.C. jr.:
Assessment of venom-specific IgG-antibody in patients treated for hymenoptera allergy
Int. Arch. Allergy appl. Immunol. 71: 233-240 (1983)

29. Glowania H.-J., Schulz K.-H.:
Zur Hyposensibilisierungsbehandlung mit Bienen-
und Wespengift. Ein Erfahrungsbericht.
Allergologie 4: 60 - 66 (1981)
30. Goetzl E.J., Austen K.F.:
Cellular characteristics of the eosinophil com-
patible with adual role in host defense in para-
sitic infections
Am. J. Trop. Med. Hyg. 26: 142 (1977)
31. Golden D.B.K., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D.,
Lichtenstein L.M.:
Dose depence of hymenoptera venom immunotherapy
J. Allergy Clin. Immunol. 67: 370 - 374 (1981)
32. Goldstein G.L.:
The natural history of large local reactions
from stinging insects
J. Allergy Clin. Immunol. 75: 743 (1985)

33. Graft D.F., Schuberth K.C., Kagey-Sobotka A., Kwiterovich K.A., Niv Y., Lichtenstein L.M., Valentine M.D.:
A prospective study of the natural history of large local reactions after hymenoptera stings in children
J. pediatr. 104: 664 - 668 (1984)
34. Grant J.A., Rahr R., Thueson D.O., Lett-Brown M.A., Hokanson J.A., Yunginger J.W.:
Diagnosis of polistes wasp hypersensitivity
J. Allergy Clin. Immunol. 72: 399 - 406 (1983)
35. Green A.W., Reisman R.E., Arbesman C.E.:
Clinical and immunologic studies of patients with large local reactions following insect stings
J. Allergy Clin. Immunol. 63: 135 (1979)
36. Green R.L., Levine M.I.:
The effect of venom skin testing on venom RAST titers
Ann. Allergy 48: 143 - 144 (1982)

37. Gronemeyer W., Fuchs E.: Hrsg.
Allergolosen der Atemwege. Karenz und Hyposensibilisierung.
Dustri, München, 2. Auflage 1982
38. Gronemeyer W., Fuchs E. (Hrsg.):
Karenz und Hyposensibilisierung bei Inhalations-
und Insektengift-Allergie
Dustri, München, 2. Auflage 1983
39. Habermann E.:
Bee and wasp venoms. The biochemistry and pharmacology of their peptides and enzymes are reviewed
Science 177: 314 - 322 (1972)
40. Henson P.:
Pathologic mechanisms in neutrophil mediated injury.
Am. J. Path. 68: 593 (1972)

41. Hoffmann D.R., Wood C.L., Hudwon P.:
Demonstration of IgE and IgG antibodies against
venoms in the blood of victims of fatal sting
anaphylaxis
J. Allergy Clin. Immunol. 71: 193 - 196 (1983)
42. Holgate S.T., Lewis R.A., Austen K.F.:
Mast cell activation and secretion
In: New trends of allergy (Ring J., Burg G.,
eds.), p. 9 - 19, Springer, Berlin 1981
43. Hunt K.J., Valentine M.D., Sobotka A.K., Benton
A.W., Amodio F.J., Lichtenstein L.M.:
A controlled trial of immunotherapy in insect
hypersensitivity
New Engl. J. Med. 299: 157 - 161 (1978)
44. Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M.M.:
Physicochemical properties of human reagenic
antibody. IV: Presence of a unique immunoglobulin
as a carrier of reagenic activity
J. Immunol. 97: 75 - 85 (1966)

45. Ishizaka T., Ishizaka K.:
Biology of immunoglobulin E. Molecular basis of
reagenic hypersensitivity
Prog. Allergy 19: 60 (1975)
46. Jarisch R.:
Passive immunotherapy in bee venom-allergic pa-
tients
Arch. Derm. res. 270: 230 (1981) (abstract)
47. Jensen O.M.:
Sudden death due to a sting from bees and wasps:
report on 4 cases, 3 with autopsy
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 54: 9 - 29 (1962)
48. Jentsch J.:
Bienengiftzusammenstzung und Wirkung
Biologie in unserer Zeit 8: 75 - 81 (1978)
49. Jerne N.K.:
Towards a network theory of the immune system
Ann. Immunol. 125 c: 373 (1974)

50. Johansson S.G.O.:
Raised levels of a new immunoglobulin (IgND) in
asthma
Lancet II: 951 (1967)
51. Kämmerer H.:
Münch. med. Wochenschr. 88: 939 (1941)
52. Kaliner M.:
Human lung tissue and anaphylaxis I. The role of
cyclic GMP as a modulator of the immunological
active seretory process
J. Allergy Clin. Immunol. 60: 204 (1977)
53. König W., Theobald K., Möller G., Pfeiffer P.,
Bohn A.:
The IgE receptor
In: New trends in allergy (Ring J., Burg G.,
eds.), p. 21 - 39, Springer, Berlin 1981
54. Kuehl F.A., Egan R.W.:
Prostaglandins, arachidonic acid and inflamma-
tion
Science 210: 978 (1980)

55. Lessof M.H., Sobotka A.K., Lichtenstein L.M.:
Protection against anaphylaxis in hymenoptera-
sensitive patients by passive immunization
Monogr. Allergy 12: 253 - 256 (1977)
56. Lichtenstein L.M., Valentine M.D., Sobotka A.K.:
Insect allergy: The state of the art
J. Allergy Clin. Immunol. 64: 5 - 12 (1979)
57. Lichtenstein L.M., Valentine M.D., Sobotka A.K.:
A case for venom treatment in anaphylactic sen-
sitivity to hymenoptera sting
New Engl. J. Med. 290: 1223 - 1227 (1974)
58. Lichtenstein L.M.:
The mechanism of basophil histamine release
induced by antigen and by calcium ionophore A.
23187
J. Immunol. 114: 1692 (1975)
59. Light W.V., Reisman R.E., Rosario N.A., Arbesman
C.E.:
Comparison of the allergenic properties of bee
venom and whole bee body extract
Clin. Allergy 6: 293 - 300 (1976)

60. Lotter G.:
Sensibilisierung von Bienengift durch Typhus-
Antitoxin und Desensibilisierung mit Forapin
Münch. Med. Wochenschr. 86: 330 - 331 (1939)
61. Loveless M.H., Fackler W.R.:
Wasp venom allergy and immunity
Ann. Allergy 14: 347 - 366 (1956)
62. Maucher O.M., Grau M., Hartmann M., Schöpf E.:
Klinische Erfahrungen bei der Testung und Hypo-
sensibilisierung mit gereinigtem Bienen- und
Wespengift
Allergologie 4: 67 - 73 (1981)
63. Mauriello P.M., Barde S.H., Georgitis J.W.,
Reisman R.E.:
Natural history of large local reactions from
stinging insects
J. Allergy Clin. Immunol. 74: 494 - 498 (1984)
64. Michael J.G., Bernstein I.L.:
Immunoregulatory function of spezific IgG
I. Results in Nonatopic Subjects
The J. of Immunol. 120: 652 - 654 (1978)

65. Mueller H.L., Schmid W.H., Rubinstein R.:
Stinging-insect hypersensitivity. A 20 years old
study of immunological treatment.
Pediatrics 55: 530 - 533 (1975)
66. Müller U., Thurmheer U., Stoller R., Göyleryüz
D., Hoigné E.R.:
Neue Gesichtspunkte bei der Diagnose und Behand-
lung allergischer Allgemeinreaktionen nach In-
sektenstichen
Schweiz. Med. Wschr. 111: 106 - 112 (1981)
67. Murphy R.C., Hammarström S., Samuelson B.:
Leukotriene C: a slow reacting substance from
murine mastocytoma cells
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 4275 (1979)
68. Noon L.:
Prophylactic inoculation against hay-fever
Lancet 1: 1572 - 1573 (1911)
69. Norman P.S.: Immunotherapy
Prog. Allergy 32: 318 - 346 (1982)

70. Norman P.S.:
An overview of immunotherapy
J. Allergy Clin. Immunol. 65: 87 - 96 (1980)
71. Nüßlein H., Köstler C., Glück H., Baenkler H.W.,
Kalden J.R.:
Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespen-
giftallergie
Therapiewoche 34: 421 - 427 (1984)
72. Parker J.L., Santrach P.J., Dahlberg M.J.E.,
Yunginger J.W.:
Evaluation of hymenoptera-sting sensitivity with
deliberate sting challenges:
inadequacy of present diagnostic methods
J. Allergy Clin. Immunol. 69: 200 - 207 (1982)
73. Parrish H.M.:
Deaths from bites and stings of venomous animals
and insects in the United States
Arch. Intern. Med. 104: 198 - 207 (1959)

74. Parrish H.M.:
Analysis of 460 fatalities from venomous animals
in the United States
Amer. J. Med. Sci. 245: 129 - 141 (1963)
75. Pevny I., Razinskas G.:
Insektenhyposensibilisierung mit Ganzkörperex-
trakt
Zeitschr. Hautkr. 59: 113 - 124 (1984)
76. Plaut M., Lichtenstein L.M.:
Histamine, 5-Hydroxytryptamine SRS-A:
Discussion of type I hypersensitivity (anaphyla-
xis)
In: Handb. exp. Pharm. 50/I (Vane J.R., Ferreira
S.H., eds.), p. 345, Springer, Berlin-Heidelberg-
New York 1978
77. Przybilla B., Ring J., Baruth J.:
Beziehung zwischen Erfolg einer Hyposensibili-
sierungsbehandlung mit Insektengiftextrakten und
der Konzentration spezifischer Antikörper der
Klasse IgG (SIgG)
Berichtsband RAST 4: 169 - 176 (1984)

78. Przybilla B., Ring J.:
Diagnostik und Therapie der Allergie vom Sofort-
Typ gegenüber Bienen- und Wespengift
Allergologie 8: 31 - 39 (1985)
79. Przybilla B., Ring J.:
Hyposensibilisierungsbehandlung der Hymenopteren-
giftallergie: Aspekte der Indikationsstellung und
Dosierung
Allergologie 9: 2 - 10 (1986)
80. Reisman R.E., Wypych J.I., Yeagle N., Arbesman
L.E.:
Stinging insect hypersensitivity. III Detection
and clinical significance of IgE-antibodies to
insect venom in man
J. Allergy Clin. Immunol. 53: 110 (1974)
81. Ring J.:
Zyklisches Adenosin-3-5-Monophosphat (c-AMP) und
Allergie
Hautarzt 29: 625 - 631 (1978)

82. Ring J.:
Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion natürlicher und künstlicher Kolloide
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978
83. Ring J., Burg G. (eds): "New trends in allergy"
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1981
84. Ring J.: Angewandte Allergologie
MMW Medizin. Verlag, München 1982
85. Ring J., Lonsdorf G., Schury W., Burg G.:
Bienen- und Wespengiftallergie. Klinik, Prophylaxe und Therapie
Münch. Med. Wochenschr. 124: 587 - 590 (1982)
- 85a. Ring J., Gottsmann M., Przybilla B., Eisenmenger W.:
Tod nach 1000 Bienenstichen
Münch. Med. Wschr. 128: 339 - 342 (1986)
86. Ring J., Bode U., Kadach U., Burg G.:
Gammaglobuline und Allergie
Münch. Med. Wochenschr. 125: 289 - 292 (1983)

87. Ring J.:
Hyposensibilisierung: Theorie und Praxis
Med. Klinik 81: 52 - 55 (1986)
88. Ring J., Messmer K.:
Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes
Lancet I: 446 - 449 (1977)
89. Rubinstein E., Fujita A., Okasaki T., Tripodi D., Reisman R.E., Arbesman C.E.:
Effect of ragweed hyperimmun human gammaglobulin on in vivo and in vitro parameters of ragweed sensitivity
J. Allergy Clin. Immunol. 57: 335 (1976)
90. Schadewaldt E.: Geschichte der Allergie
Dustri, München, Bd. 2, 1980
91. Schöpf E.:
Theorie und Praxis der spezifischen Hyposensibilisierung
Immunol. Infect. 6: 219 (1977)

92. Schmutzler W., Poblete-Frendt G., Rauch K.,
Schoenfeld W.:
Response to immunological or cholinergic stimulation of isolated mast cells from man, guinea pig and rat
Monogr. Allergy 14: 288 (1979)
93. Schuberth K.C., Golden D.B.K., Kagey-Sobotka A.,
Valentine M.D., Lichtenstein L.M.:
Evaluation and treatment of insect sting allergy
In: New trends in allergy (eds.: Ring J., Burg G.), p. 260 - 268, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1981
94. Sedlacek H.H.:
Pathophysiological aspects of immune complex diseases. Part I: Interaction with plasma enzyme systems, cell membranes and the immune response
Klin. Wochenschr. 58: 543 (1980)
95. Sedlacek H.H.:
Pathophysiological aspects of immune complex

- diseases. Part II: Phagocytosis, exocytosis, and pathogenic depositions
Klin. Wochenschr. 58: 593 (1980)
96. Settipane G.A., Newstead G.J., Boyd G.K.:
Frequency of hymenoptera allergy in an atopic and normal population
J. Allergy Clin. Immunol. 50: 146 - 150 (1972)
97. Sobotka A.K., Valentine M.D., Ishizaka K., Lichtenstein L.M.:
Measurement of IgG-blocking antibodies: development and application of a radio-immunoassay
J. Immunol. 117: 84 - 97 (1976)
98. Stanworth D.R.: Immediate hypersensitivity
North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1973
99. Statist. Bundesamt Wiesbaden:
Sterbefälle nach Todesursachen (Einzelnachweis),
Arbeitsunterlagen
Wiesbaden 1981 - 1984

100. Stickl H., Holzner A., Plassman E.:
IgG erfolgreich auch bei Inhalations-Allergolo-
sen
Ärztl. Prax. 31: 2513 (1979)
101. Thurnheer U., Müller U., Stoller R., Lanner A.,
Hoigné R.:
Venom immunotherapy in Hymenoptera sting allergy.
Comparison of rush and conventional hyposensiti-
tation and observations during long-term treat-
ment.
Allergy 38: 465 - 475 (1983)
102. Urbanek R., Krauss U., Ziupa J., Smedegard G.:
Venom-spezifische IgE und IgG-Antikörper als ein Maß-
stab für den Grad der Schutzleistung bei Insekten-
stichempfindlichen Patienten
Clin. Allergy 13: 229 - 234 (1983)
103. Urbanek R., Karitzky D., Forster J.:
Die Hyposensibilisierungsbehandlung mit reinem
Bienenengift
Dtsch. Med. Wschr. 103: 1656 - 1660 (1978)

104. Urbanek R.:

Neue Konzepte der Behandlung von Insektengiftallergie

Dermatosen in Beruf und Umwelt 27: 44 - 48
(1979)

105. Urbanek R., Forster J., Kuhn W.:

Insektenstichallergie - gelöste und ungelöste Probleme

Dtsch. Med. Wschr. 107: 506 - 509 (1982)

106. Wasserman S.J., Soter N.A., Center D.M., Austen K.F.:

Cold urticaria, recognition and characterization of a neutrophil chemotactic factor, which appears in serum during experimental cold challenge.

J. Clin. Invest. 60: 189 (1977)

107. Werner M., Ruppert V. (Hrsg.):

Praktische Allergie-Diagnostik, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart 1979

108. Werner M.:

Morphologisches Bild der Kutanreaktionen

In: Allergie, 3. Aufl., K. Hansen, Thieme, Stuttgart 1957

109. Wüthrich B., Arrendal H., Lanner A., Urbanek R.:

Antikörper-Antwortmuster bei Insektenstichallergikern unter spezifischer Immuntherapie: eine einjährige Studie mit Bestimmung der spezifischen IgE und IgG (IgG-RAST und Elisa).

Berichtsband RAST 3: 83 - 91 (1981)

110. Wüthrich B., Häberlin G., Aeberhard M., Otto F.,

Zisiadis S.:

Desensibilisierungsergebnisse mit wässrigen und Halbdipotextrakten bei Insektengiftallergie

Schweiz. Med. Wschr. 107: 1497 (1977)

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco bin ich zu nachhaltigem Dank verpflichtet; als Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München ermöglichte er mir die Durchführung der Untersuchung.

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring hat mir das Thema überlassen und mir durch Einarbeitung in die Methodik sowie Beratung bei Durchführung und Auswertung der Untersuchung wesentliche Unterstützung zuteil werden lassen; ihm sei an dieser Stelle besonders gedankt.

Dankend zu erwähnen ist Herr Dr. med. B. Przybilla, der durch seine stete Bereitschaft zum kritischen Dialog wesentlichen Einfluß auf die Gestaltung der Arbeit nahm.

Besonders herzlicher Dank gilt Frau E. Luxenburger, die durch fachliches Engagement und ihre liebenswürdige Kooperationsbereitschaft mir diese Arbeit erleichtert hat.

LEBENS LAUF

Am 24. Oktober 1953 wurde ich, Monika Gisela Renate Maria Keller, als Tochter von Dr. med. Rudolf Keller und Dr. med. Ursula Keller, geb. Szafranek, in München geboren.

Volksschule und Gymnasium besuchte ich in München, wo ich im Juni 1973 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1974 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Dieses Studium schloß ich nach Absolvierung des Praktischen Jahres im Oktober 1980 ab.

Die Approbation als Ärztin erhielt ich am 3. November 1980.

Von Juli 1981 bis September 1982 arbeitete ich als Assistenzärztin auf der Neurochirurgischen Abteilung, danach bis August 1986 auf der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing.

